

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Sandra Doko

Biološka terapija upalnih artropatija

Diplomski rad



Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu Kliničkog bolničkog centra „Zagreb“ pod vodstvom prof. dr. sc. Branimira Anića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

POPIS KRATICA

ABA – abatacept

ADA – adalimumab

ANA – anakinra

AS – ankilozantni spondilitis

CRP – reaktivni protein C

DMARD (eng. *Disease-Modifying Antirheumatic Drug*) – lijek koji modificira tijek bolesti

ETN – Etanercept

GK – glukokortikoidi

GOL – golimumab

IL-1 – interleukin 1

IL-6 – interleukin 6

IFX – infliksimab

MTX – metotreksat

NSAR (eng. *Non-Steroidal Anti-Rheumatic*) – nesteroidni protuupalni lijek

PML – progresivna multifokalna leukoencefalopatija

PsA – psorijatični artritis

RF – reumatoidni faktor

RA – reumatoidni artritis

RTX – rituksimab

SE – sedimentacija eritrocita

SpA – seronegativni spondiloartritis

TCZ – tocilizumab

TNF α – faktor nekroze tumora α

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD.....	1
1.1. Upalne artropatije.....	1
1.2. Reumatoidni artritis	2
1.3. Seronegativni spondiloartritisi	5
1.4. Biološki lijekovi	7
1.4.1. Lijekovi usmjereni protiv TNF α	7
1.4.2. Lijekovi usmjereni protiv IL-6	9
1.4.3. Lijekovi usmjereni protiv IL-1	10
1.4.4. Lijekovi usmjereni na CD20	10
1.4.5. Inhibicija kostimulacije limfocita T	11
2. CILJEVI RADA	12
3. BOLESNICI I METODE	13
4. REZULTATI.....	14
5. RASPRAVA.....	21
6. ZAKLJUČCI.....	24
7. ZAHVALA.....	25
8. LITERATURA.....	26
9. ŽIVOTOPIS	30

SAŽETAK

Biološka terapija upalnih artropatija, Sandra Doko

Biološki lijekovi su skupina novih lijekova antiinflamatornog i imunosupresivnog djelovanja koji su ciljano stvarani u biološkim sustavima. U ovom istraživanju prikupljeni su podaci o svim bolesnicima liječenima biološkom terapijom u Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju KBC-a Zagreb od lipnja 2006. do srpnja 2012. godine. Rezultati su pokazali da od ukupno 164 bolesnika liječenih biološkom terapijom 113 (68,9%) čine žene a 51 (31,1%) muškarci. Prosječna dob žena u skupini je 49,02, a muškaraca 45,65 godina. Najveći udio u morbiditetu skupine ima reumatoidni artritis (89/164) uz ankilozantni spondilitis (37/164) te psorijatični artritis (23/164). Prosječno vrijeme od postavljanja dijagnoze do početka primjene biološke terapije u mjesecima je 78,7. U skupini koja boluje od RA korišteni su infliksimab (IFX)(31/102), etanercept (ETN)(29/102), adalimumab (ADA)(24/102), tocilizumab (TCZ)(8/102), golimumab (GOL)(7/102) te rituksimab (RTX)(3/102). U skupini bolesnika s AS korišteni su IFX (12/39), ADA (12/39), ETN (11/39), GOL (4/39). Bolesnici s PsA dobivali su ETN (9/25), ADA (9/25), IFX (6/25), GOL(1/25). Bolesnici dijagnozom juvenilnog kroničnog artritisa (JKA) primali su ETN (6/18), TCZ (4/18), ADA (3/18), IFX (3/18) te abatacept (ABA)(2/18). U skupini ostalih i preklapajućih upalnih reumatskih bolesti korišteni su TCZ (3/11), ADA (2/11), GOL (2/11), ETN (2/11), anakinra (ANA)(1/11) te IFX (1/11). Kod 19 ispitanika uvedena je druga linija biološke terapije („switch“). Najčešća dijagnoza među njima je RA (8/19), a potom JKA (5/19). Najčešći razlog promjene biološkog lijeka bio je početni izostanak ili naknadno slabljenje učinka. Kod 30 bolesnika došlo je do trajnog prekida biološke terapije, a glavni razlozi bili su neprimjerena suradljivost bolesnika (9/30) te razvoj nuspojava (8/30). Zabilježeno je i 14 privremenih prekida biološke terapije, najčešće zbog infekcija (7/14), kemoprofilakse tuberkuloze (2/14) te operacija (2/14). Zaključno, odluka o uvođenju biološke terapije u većini se slučajeva donosi kod bolesnika kod kojih su iscrpljene druge mogućnosti liječenja. Skupoća, nuspojave te potreba za čestim hospitalizacijama predstavljaju neke od negativnih strana biološke terapije. Međutim, broj bolesnika na biološkoj terapiji neprestano raste dokazujući time svoju učinkovitost i opravdanost primjene u bolesnika kod kojih je to indicirano.

KLJUČNE RIJEČI: biološka terapija, upalne artropatije

SUMMARY

Biological therapy of inflammatory arthropathies, Sandra Doko

Biological drugs are a group of new antiinflammatory and immunosuppressive drugs specifically developed in the biological systems. In this research, data were collected on all patients treated with biological therapy in the Division of Clinical Immunology and Rheumatology, Department of Internal Medicine, School of Medicine, University Hospital Center Zagreb from June 2006 to July 2012. The results showed that, among 164 patients treated with biologic therapy, 113 (68.9%) were women and 51 (31.1%) men. The mean age of women was 49.02, and of men 45.65 years. The largest share of the group morbidity suffers from rheumatoid arthritis (89/164), followed by ankylosing spondylitis (37/164) and psoriatic arthritis (23/164). The average disease duration before the first application of the biological therapy was 78.7 months. In the group suffering from RA the patients were treated with infliximab (IFX) (31/102), etanercept (ETN) (29/102), adalimumab (ADA) (24/102), tocilizumab (TCZ) (8/102), golimumab (GOL) (7/102) and rituximab (RTX) (3/102). Patients with AS were administered IFX (12/39), ADA (12/39), ETN (11/39), GOL (4/39). Patients with PsA received ETN (9/25), ADA (9/25), IFX (6/25), GOL (1/25). Patients diagnosed with juvenile chronic arthritis (JKA) received ETN (6/18), TCZ (4/18), ADA (3/18), IFX (3/18) and abatacept (ABA) (2/18). In the group of other rheumatic diseases and overlapping inflammatory rheumatic diseases patients were treated with TCZ (3/11), ADA (2/11), GOL (2/11), ETN (2/11), anakinra (ANA) (1/11) and IFX (1/11). In 19 patients a second-line biological therapy was introduced ("switch"). These patients were most commonly diagnosed with RA (8/19) and JKA (5/19). The most common reason for the switch was primary or secondary loss of efficacy (18/38). Thirty patients permanently discontinued the biological therapy and the main reasons were inadequate patient compliance (9/30) and adverse effects (8/30). Fourteen temporary discontinuations of biological therapy were reported, most commonly due to infection (7/14), tuberculosis chemoprophylaxis (2/14) and operations (2/14). In conclusion, the biological therapy is mostly introduced in patients who have not responded to other treatment options. High costs, adverse effects and frequent hospitalizations represent some of the negative aspects of biological therapy. However, the number of patients on biological therapy is increasing, proving its effectiveness and validity in patients who have the indication.

KEY WORDS: biological therapy, inflammatory arthropathies

1. UVOD

1.1. Upalne artropatije

Bolesti sustava za kretanje značajan su medicinski problem zbog svoje učestalosti i tjelesne nesposobnosti do koje dovode. Produljenje životnog vijeka za gotovo 20 godina rezultiralo je porastom prevalencije mišićno-koštanih bolesti koja iznosi približno 20% bez obzira na stupanj tehnološkog razvoja, rasnu i geografsku pripadnost. Utvrđeno je da su mišićno-koštane bolesti najčešći uzrok kronične nesposobnosti (54%), te drugi najčešći uzrok akutne nesposobnosti, odmah nakon respiratornih infekcija (Badley et al. 1994). Zbog svega nabrojenog, ove su bolesti veliko medicinsko, socijalno, ali i ekonomsko opterećenje za pojedinca, obitelj i širu zajednicu.

U mišićno-koštane bolesti ubraja se više od 150 različitih entiteta i sindroma. Zajednička su im obilježja bol i kroničnost tegoba. Među njima razlikujemo reumatske bolesti u užem smislu, reumatske simptome u bolestima drugih organskih sustava i ostale mišićno-koštane bolesti. Reumatske bolesti u užem smislu prema patofiziološkom procesu dijele se na upalne, degenerativne i metaboličke reumatske bolesti (Ćurković et al. 2004). Upalne reumatske bolesti su sustavne autoimune bolesti karakterizirane sterilnom upalom zglobova i njihovim oštećenjem. Upalne promjene se, osim na zglobovima, često pojavljuju i na krvnim žilama unutarnjih organa što dovodi do teškog oštećenja njihove funkcije. Ove neizlječive kronične bolesti obilježene su mnogobrojnim izmjenama faza egzacerbacije i remisije što rezultira funkcionalnim ograničenjem bolesnika. Liječenje je usmjereno na zaustavljanje, modificiranje, odnosno usporavanje, tijeka bolesti. Unatoč učinkovitoj terapiji, kvaliteta života ovih bolesnika trajno je narušena.

Distribucija zglobnih simptoma, karakter, vremensko pojavljivanje boli, zakočenost zglobova, znakovi upale i prisutnost sistemnih simptoma prilično su uvjerljivi pokazatelji koji pomažu u diferencijaciji vrste artropatije.

Broj i distribucija zahvaćenih zglobova može ukazati radi li se o degenerativnoj ili upalnoj etiologiji bolesti. Kod osteoartritisa se najčešće radi o monoartritisu velikih zglobova kao što su kuk, koljeno i rame. Česte su lokalizacije i distalni interfalangealni zglobovi te cervikalna i lumbalna kralježnica. Nasuprot tome kod upalnih se artropatija pojavljuje slika oligoartritisa ili poliartritisa, a zahvaćenost zglobova može, ovisno o specifičnoj bolesti, biti simetrična ili asimetrična.

Bol kao središnji simptom diferencijalno dijagnostički govori mnogo o etiologiji. Mehanička se bol pogoršava kretanjem, a popušta mirovanjem i obično ne ometa san. Ona se javlja tijekom cijelog dana, pri pokretu ili duljem održavanju iste pozicije. Nasuprot tome upalna bol je trajna, ne popušta mirovanjem i noću ometa bolesnikov san. Upalna je bol obično je najjača u rano jutro, a nakon razgibavanja se smanjuje (Vrhovac et al. 2008).

Uz bol kao tipičan simptom upalnih reumatskih bolesti pojavljuje se zakočenost zglobova. Jakost i trajanje zakočenosti dijagnostički su vrlo važni. Jutarnja zakočenost povezana s upalnim artropatijama slijedi nakon dužeg odmora, opisuje se kao teška, traje satima i smiruje se nakon razgibavanja ili upotrebe protuupalnih lijekova. S druge strane, intermitentnoj zakočenosti povezanoj s osteoartritisom prethodi kraći period odmora. Ona traje manje od jednog sata, a s početkom aktivnosti dolazi do egzacerbacije.

Na upalnu etiologiju upućuje i pojava znakova upale (crvenilo, oteklina, toplina i bol) te postojanje karakterističnih promjena upalnih laboratorijskih parametara kao što su ubrzanje sedimentacije eritrocita (SE), povišenje reaktivnog proteina C (CRP), trombocitoza, anemija kronične bolesti i hipoalbuminemija. Česta je i prisutnost sistemnih simptoma, poput vrućice, slabosti, gubitka apetita, umora i gubitka težine te zahvaćenosti drugih organa i organskih sustava. Najčešće su promjene na koži, simptomi sa strane gastrointestinalnog i genitourinarnog sustava (Hochberg et al. 2008).

Upalne artropatije se u praktičnom pogledu s obzirom na prisutnost protutijela RF u krvi mogu podijeliti na seropozitivne i seronegativne. Ova je podjela bila prvenstveno praktične naravi, no imala je niz nedostataka. Primjerice, glavni predstavnik seropozitivnih artropatija, reumatoidni artritis, se u 20-30% slučajeva javlja u seronegativnom obliku. Također neki slučajevi psorijatičnog artritisa i drugih, primarno seronegativnih artritisa, mogu imati pozitivan nalaz RF.

1.2. Reumatoidni artritis

Reumatoidni artritis (RA) je kronična upalna reumatska bolest nepoznata uzroka od koje boluje 1-3% odraslog stanovništva većine europskih zemalja i SAD-a. Bolest se pojavljuje 2-3 puta češće kod žena nego kod muškaraca. Vrhunac incidencije je između

25. i 55. godine. Karakteristično je obilježje RA perzistirajući sinovitis koji najčešće simetrično zahvaća periferne zglobove. Upala uzrokuje destrukciju hrskavice i koštane erozije, što je glavna karakteristika bolesti. Simptomi se javljaju postupno. Tipični su bolovi i jutarnja zakočenost malih zglobova šaka i stopala te otekline koje se pojavljuju simetrično na istoimenim zglobnim razinama na obje okrajine. S vremenom se razvija poliartritis, a u neliječnog bolesnika razvijaju se za bolest tipične teške deformacije i kontrakture zglobova. Tijek bolesti obilježen je izmjenjivanjem faza egzacerbacije i remisije. Dijagnoza RA postavljala se na temelju kliničke slike, laboratorijskih nalaza i radiološke slike prema klasifikacijskim kriterijima za RA (American College of Rheumatology 1987) (Arnett et al. 2008).

Tablica 1. Klasifikacijski i dijagnostički kriteriji za reumatoidni artritis ACR-a iz 1987. godine. Prilagođeno prema Arnett et al. (1988)

1.	Jutarnja zakočenost	Jutarnja zakočenost koja traje najmanje 1 sat, najmanje 6 tjedana
2.	Artritis	Artritis najmanje triju zglobnih razina s oteklinom i izljevom, koji traje najmanje 6 tjedana
3.	Artritis zglobova šaka	Zahvaćenost najmanje jedne od sljedećih razina: RC, MCP ili PIP, koja traje najmanje 6 tjedana
4.	Simetrični artritis	Simetrične otekline i zahvaćenost zglobova
5.	Supkutani čvorići	Potkožni čvorići uz tetive ekstenzornih mišića
6.	Tipične radiološke promjene	Paraartikularna osteoporoza, vrpčasta osteoporoza, suženje zglobnog prostora, oštećenje zglobnih ploha, erozije kosti i hrskavice, subluksacije, dislokacije i ankiloza zglobova
7.	Pozitivan nalaz RF-a	Autoantitijelo u krvi usmjereno protiv imunoglobulina, čest ali nespecifičan nalaz za RA

Kratice: RC (radiokarpalni); MCP (metakarpofalangealni); PIP (proksimalni interfalangealni); RF (reumatoidni faktor); RA (reumatoidni artritis)

Da bi se poboljšala rana dijagnoza RA, a time i ranije uključili temeljni antireumatici u terapiju, ovi su kriteriji revidirani 2010. godine suradnjom Američkoga Reumatološkog društva (ACR) i Europske lige za borbu protiv reumatizma (EULAR)(Aletaha et al. 2010). Novi klasifikacijski kriteriji uzimaju u obzir novootkrivena anticitrulinska protutijela koji imaju veću specifičnost u dijagnozi RA od pozitivnog nalaza RF. U revidiranim kriterijima nije obuhvaćena prisutnost subkutanih čvorića, kao niti tipičan radiološki

nalaz za RA, budući da su ove pojave tipične za razvijeni RA, a iznimno rijetke u ranim stadijima bolesti. Bitno je naglasiti da su revidirani kriteriji iz 2010. godine klasifikacijski i dijagnostički kriteriji, nasuprot starijim kriterijima koji su bili samo klasifikacijski. Oni trebaju služiti prepoznavanju bolesnika na početku bolesti s velikom mogućnošću za razvoj kroničnog sinovitisa i oštećenja zglobova (Longo et al. 2011).

Tablica 2. Klasifikacijski kriteriji za reumatoidni artritis ACR-a i EULAR-a iz 2010. godine. Prilagođeno prema Aletaha et al. (2010), str 2569-2581

1.	Trajanje simptoma	< 6 tjedana	0
		≥ 6 tjedana	1
2.	Zahvaćenost zglobova	1 veliki zglob (rame, lakat, kuk, koljeno, gležanj)	0
		2-10 velikih zglobova	1
		1-3 mala zglobova	2
		4-10 malih zglobova (MCP, PIP, IP zglob palca, MTP, ručni zglob)	3
		<10 zglobova (barem jedan mali zglob)	5
3.	Znakovi akutne upale	Normalni CRP i SE	0
		Povišen CRP i ubrzana SE	1
4.	Serologija	Negativni RF i negativni ACPA	0
		Slabo pozitivni RF ili slabo pozitivna ACPA	2
		Jako pozitivni RF ili jako pozitivna ACPA	3

Kratice: MCP (metakarpofalangealni); PIP (proksimalni interfalangealni); IP (interfalangealni); MTP (metatarzofalangealni); RF (reumatoidni faktor); ACPA (anticitrulinska protutijela); CRP (C reaktivni protein); SE (sedimentacija eritrocita)

Prognozu individualnog bolesnika s RA nije lako predvidjeti. RA dovodi do invalidnosti i skraćuje život oboljelih. Velika studija, koja je obuhvatila više od 40 000 oboljelih pokazala je da je mortalitet ovih bolesnika 1,5 puta veći od populacije zdravih osoba (Ogdie et al. 2012).

Liječenje RA temelji se na farmakoterapiji kombiniranoj s nefarmakološkim metodama, ponajprije fizikalnom terapijom. Standardna terapija RA podrazumijeva korištenje nekoliko skupina lijekova, a to su nesteroidni antireumatici (NSAR) i analgetici, glukokortikoidi, lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (DMARD) te biološki lijekovi. Metotreksat (MTX) pripada u skupinu lijekova koji modificiraju tijek bolesti i lijek je prvog izbora u inicijalnoj terapiji RA. Ostali češće korišteni lijekovi ove skupine su

hidroksiklorokin, sulfasalazin i leflunomid. Važno je napomenuti da svi imaju latenciju do nastupa djelovanja od 6 do 12 tjedana pa se tada kao „vezna“ terapija najčešće koriste glukokortikoidi (GK). U slučaju neuspjeha monoterapije DMARD-om koriste se različite kombinacije lijekova, a najuspješnijima su se pokazali trojna terapija (MTX, sulfasalazin i hidroksiklorokin) te kombinacija MTX i leflunomida. GK se, osim na početku liječenja RA, koriste i u egzacerbacijama, radi brzog i učinkovitog smirivanja upale. U aktivnoj upali koja zahvaća manji broj zglobova mogu se primjeniti intraartikularno. U bolesnika s nepotpunim odgovorom na lijekove koji modificiraju tijek bolesti moguća je i kronična primjena malih doza GK, uz oprez zbog moguće pojave osteoporoze i ostalih komplikacija. Uz dosad nabrojene lijekove, radi bolje kontrole boli i upale, u terapiju se trebaju dodavati NSAR i analgetici. Kronična primjena ovih lijekova izbjegava se zbog mogućih nuspojava, koje uključuju pojavu gastritisa i želučanog ulkusa te oštećenje renalne funkcije. Kod neuspjeha opisane konvencionalne terapije, radi postizanja bolje kontrole bolesti, uvode se biološki lijekovi (Longo et al. 2011).

1.3. Seronegativni spondiloartritisi

Seronegativni spondiloartritisi (SpA) skupina su upalnih reumatskih bolesti nepoznate etiologije. Klinički ih obilježava zahvaćanje sakroilijakalnih zglobova, kralježnice i tetivnih hvatišta te pojava perifernog artritisa. Česte su izvanzglobne promjene na koži, očima, srčanim zaliscima i aorti. Zajedničko obilježje svih bolesti iz ove skupine je negativan nalaz RF u krvi te vrlo često pojavljivanje bolesti među bliskim rođacima. U SpA se ubrajaju ankilozantni spondilitis, psorijatični artritis, skupina reaktivnih artritisa, skupina enteropatskih artritisa i nediferencirani spondiloartritisi. U nastanku i razvoju SpA naglašena je važnost genetske predispozicije. U bolesnika je zabilježena visoka zastupljenost antigena HLA B27.

Ankilozantni spondilitis (AS) je kronična, sustavna upalna reumatska bolest nepoznata uzroka koja zahvaća kralježnicu i velike zglobove. Muškarci 2-3 puta češće obolijevaju, a bolest ima teži tijek. Ženama se dijagnoza postavlja mnogo kasnije jer je bolest kod njih rijetka, a klinička slika često manje specifična. AS obično počinje u dobi od 20 do 40 godina. Inicijalna lezija u AS-u je entezitis i osteitis, a potom slijede sinovitis, fibrozna i koštana ankiloza. Opisane promjene najprije se razvijaju na aksijalnom skeletu (sakroilijakalni zglobovi, intervertebralni disk, apofizealni i kostovertebralni zglobovi kralježnice), prednjem torakalnom zidu, kostima zdjelice te korijenskim

(ramena, kukovi) i velikim zglobovima (laktovi, koljena). Klasični su rani simptomi križobolja i zakočenost lumbosakralne kralježnice. Napredovanjem bolesti razvija se pogrbljeno držanje s ograničenjem pokretljivosti kralježnice, a zbog fleksijske kontrakture kukova hod je otežan. Zbog ankiloze kostovertebralnih zglobova neki bolesnici imaju smetnje disanja. S vremenom nastaje teška ankiloza cijele kralježnice i korijenskih zglobova. Dijagnoza AS je prije svega klinička, a potpomognuta je radiološkim nalazom sakroileitisa. U liječenju AS primjenjuje se farmakoterapija kombinirana s fizikalnom terapijom. Osobito je važna svakodnevna tjelovježba (medicinska gimnastika) da bi se što više održao uspravan stav te očuvao opseg pokreta kralježnice i ostalih zahvaćenih zglobova. Temelj medikamentne terapije su NSAR. U liječenju teških oblika bolesti uspješnima su se pokazali biološki lijekovi koji blokiraju TNF α . Životni vijek većine bolesnika s AS-om ne razlikuje se od onoga u općoj populaciji. Oko 10% oboljelih ima težak tijek bolesti s progresivnom ankilozom cijele kralježnice i ostalih zglobova. Bolesnici koji slijede upute za liječenje mogu provoditi gotovo normalan život bez bitnijih ograničenja (Vrhovac et al. 2008).

Psorijatični artritis (PsA) je kronični upalni seronegativni spondiloartritis udružen s kožnom psorijazom. PsA zahvaća periferni i aksijalni skelet s obilježjima erozivnog artritisa na perifernim zglobovima te ankilozirajućih promjena na sakroilijakalnim zglobovima i kralježnici. Oko 5 % bolesnika s psorijazom obolijeva od PsA. Učestalost je podjednaka u žena i muškaraca. Utvrđena je povezanost psorijaze i PsA s HLA B13, B17, B37 i B39, a od okolišnih čimbenika sumnja se na streptokokne superantigene. Početna je lezija entezitis, a zatim stvoreni upalni medijatori dovode do sekundarnog sinovitisa okolnog zgloba i kronične upale. Osteoliza i stvaranje nove kosti dva su procesa karakteristična za PsA, a u pravilu se nalaze u entezama. Kožne promjene najčešće prethode zglobovima. Vodeći su reumatski simptomi bol, zakočenost i oteklina zgloba te bolnost enteza. Uz psorijazu kože i noktiju često su prisutni daktilitis, afekcija distalnih interfalangealnih zglobova, upalna križobolja i bolovi u prsnom košu. Trajanjem bolesti razvijaju se kontrakture i deformacije prstiju i drugih zglobova, što rezultira funkcionalnom nesposobnošću (Vrhovac et al. 2008). Dijagnoza se temelji na CASPAR kriterijima (*Classification of Psoriatic Arthritis*) koji se temelje na tipičnim simptomima, laboratorijskim nalazima i radiološkoj slici. Terapija PsA uglavnom je analogna terapiji RA. Općenito se može reći da bolesnici kod kojih je zahvaćen samo aksijalni skelet mogu biti liječeni samo NSAR-om, dok se kod zahvaćanja perifernih zglobova primjenjuju DMARD. U aktivnoj fazi bolesti koriste se GK. Fizikalnom

terapijom nastoji se održati ukupna funkcionalna sposobnost bolesnika. Iako je u većine bolesnika bolest progresivna i može dovesti do teških deformiteta, općenito se može reći da PsA ima bolju prognozu od RA (Longo et al. 2011).

1.4. Biološki lijekovi

Biološki lijekovi predstavljaju skupinu novih lijekova koji se u reumatologiji primjenjuju radi njihovog dokazanog imunosupresivnog/antiinflamatornog, odnosno, imunomodulatornog učinka. Riječ je o novoj generaciji takozvanih "pametnih" lijekova koji su ciljano stvarani i sintetiziraju se u biološkim sustavima (stanicama), radi specifičnog liječenja pojedinih bolesti. U najvećem broju slučajeva mehanizam učinka bioloških lijekova temelji se na antagoniziranju učinaka pojedinih proinflamatornih citokina. Većina bioloških lijekova koji se rutinski primjenjuju monoklonska su protutijela. Konstantni dijelovi molekule (fragmenti Fc) te dijelovi varijabilnih (veći dio fragmenta Fab) identični su humanim molekulama. Različit stupanj sličnosti s humanim molekulama uočava se u varijabilnim dijelovima molekule – veznim mjestima za antigene na koje se vežu ciljane molekule. Stupanj sličnosti s humanim molekulama može se prepoznati u generičkom imenu – kimerične molekule imaju sufiks „-ksimab“, a humanizirane molekule „-umab“. Molekule koje su građom praktično identične humanim imaju sufiks „-mumab“. Fuzijski proteini sljedeći su oblik bioloških lijekova. U njima se ne koristi cijela molekula imunoglobulina. Naime, u ovim molekulama je fragment Fc humanih imunoglobulina spojen sa sintetiziranim receptorom za TNF α ili s ekstracelularnim dijelom CD80/86 (Anić & Novak 2013).

1.4.1. Lijekovi usmjereni protiv TNF α

Tumor Necrosis Factor α (TNF α) i njegovi receptori dio su obitelji molekula s važnom regulatornom funkcijom koja uključuje aktivaciju i apoptozu stanica. Ova je molekula pogodan terapijski cilj zahvaljujući mnogobrojnim izvorima nastanka i višestrukom proupalnom djelovanju. TNF α nastaje intracelularno pomoću specifične metaloproteinaze TACE (*TNF α Converting Enzyme*) koja cijepa transmembransku prekursorsku molekulu producirajući na taj način biološki aktivni solubilni TNF α . Poznata su dva tipa receptora za TNF α : TNF-RI i TNF-RII. Prisutnost oba receptora na gotovo svim stanicama, osim eritrocita, objašnjava širok spektar učinaka ove molekule. Vezanje TNF α za receptor može potaknuti nekoliko signalnih puteva, uključujući

aktivaciju transkripcijskih čimbenika, protein kinaza i proteaza što vodi različitom imunološkom i upalnom odgovoru. TNF α modulira upalni odgovor poticanjem aktivacije stanica i stimulacijom nakupljanja leukocita na mjestu upale. Glavno mjesto produkcije TNF α su monociti i makrofazi, no mogu ga stvarati i druge stanice (limfociti B i T, mastociti, fibroblasti). Ostala djelovanja TNF α uključuju stvaranje drugih proinflammatoryh citokina kao što su interleukin 1 (IL-1) i interleukin 6 (IL-6), poticanje migracije leukocita, aktivaciju neutrofila i eozinofila, indukciju sinteze proteina akutne faze te poticanje sinoviocita i/ili hondrocita na sintezu enzima za razgradnju tkiva (matriksne metaloproteinaze) (Hochberg et al. 2008).

Inhibiranjem učinaka TNF α smanjuje se upalna aktivnost u sinovijalnom tkivu i sprječava se ireverzibilno oštećenje zgloba. Ova inhibicija se postiže primjenom monoklonskih protutijela usmjerenih protiv TNF α (kimerično - infliksimab, humanizirana – adalimumab i golimumab) i solubilnog receptora (etanercept). Inhibitori TNF α koriste se u liječenju RA, AS i PsA. Inhibitori TNF α načelno se dobro podnose. Budući da imaju sličan mehanizam djelovanja slične su im i nuspojave. Mogu uzrokovati imunosupresiju i porast incidencije infekcija, pogoršanje kongestivnog zatajenja srca i paradoksalno pogoršanje postojeće (ili pojava nove) psorijaze. Osobito je dobro dokumentirana povećana incidencija tuberkuloze uz primjenu inhibitora TNF α (Anić et al. 2009).

Infliksimab (IFX) je kimeričko humano-mišje monoklonsko protutijelo građeno od otprilike 70% humanog materijala i oko 30% mišjeg. Za razliku od drugih inhibitora TNF α dostupnih u našoj zemlji infliksimab se primjenjuje intravenskim putem kao infuzija prema propisanom protokolu primjene koji predviđa konkomitantnu primjenu MTX. Primjena MTX smanjuje stvaranje humanih antikimeričnih protutijela HACA (*Human Anti-Chimeric Antibody*) što rezultira stabilnijom serumskom koncentracijom infliksimaba kod ponavljanjih davanja. Ovaj sinergistički učinak MTX i infliksimaba dovodi do dulje djelotvornosti lijeka (Novak et al. 2012). Infliksimab se primjenjuje u liječenju RA, AS i PsA.

Adalimumab (ADA) je humanizirano protutijelo koje neutralizira proinflammatoryh učinke TNF α vežući se na solubilni i transmembranski oblik TNF α . Primjenjuje se u obliku potkožnih injekcija u dozi od 40 mg s razmakom od 14 dana. Za one koji ne odgovore zadovoljavajuće na primjenu lijeka, moguće je povišiti dozu skraćujući razmak između

aplikacija na 7 dana. Za razliku od infliksimaba, adalimumab se može primjenjivati monoterapijski (bez konkomitantne primjene MTX).

Golimumab (GOL) je također humanizirano monoklonsko protutijelo koje djeluje na isti način kao ADA. Golimumab se primjenjuje u dozi od 50 mg potkožno jednom mjesečno. Doza lijeka može se prilagoditi za bolesnike velike tjelesne mase (preko 100 kg). Indiciran je za liječenje RA i PsA te AS.

Etanercept (ETN) je za razliku od prethodno spomenutih inhibitora TNF α (koji su građom protutijela), fuzijski protein s inhibitornim učinkom na TNF α . Vezanjem na TNF α sprječava njegovo vezivanje na receptor za TNF α koji se nalazi na površini stanice, a time se sprječava aktivacija receptora i prijenos transmembranskog signala. Primjenjuje se potkožnim injekcijama u dozi od 50 mg jednom tjedno. Etanercept se može primjenjivati bez konkomitantne primjene MTX. Kao i monoklonska protutijela etanercept se koristi u liječenju RA i PsA, AS i psorijaze.

Certolizumab-pegol je inhibitor TNF α koji se sastoji od fragmenta Fab humanog imunoglobulina vezanog na polietilen-glikol (PEG). Certolizumab nema potpuni fragment Fab ali niti fragment Fc kao drugi inhibitori TNF α što utječe na njegova farmakokinetička svojstva i bioraspoloživost. Pegilacijom je produljeno poluvrijeme lijeka tako da se primjenjuje u obliku potkožnih injekcija u dvotjednim razmacima. Indiciran je za liječenje RA.

1.4.2. Lijekovi usmjereni protiv IL-6

Interleukin-6 (IL-6) je proinflamatorni citokin koji ima značajnu ulogu u razvoju lokalne upale u zglobu i oštećenja tkiva u zglobu. No, uz lokalnu ulogu IL-6 sudjeluje u razvoju sustavnih očitovanja bolesti stimulirajući sintezu i sekreciju proteina akutne upale kao što su CRP i serumski amiloid A. Serumski razina IL-6 korelira sa serumskom razinom CRP-a koji se koristi kao jedan od pokazatelja upalne aktivnosti RA. Učinkom na sintezu hepcidina IL-6 izravno sudjeluje u nastanku i razvoju anemije kronične bolesti.

Tocilizumab (TCZ) je monoklonsko protutijelo koje antagonizira učinke IL-6 blokirajući membranski i solubilni receptor za citokin. TCZ djeluje na lokalna (zglobna) i sustavna (anemija kronične bolesti, umor) očitovanja bolesti. Primjenjuje se u intravenskim infuzijama u intervalima od 4 tjedna, a doza se prilagođava masi bolesnika (doza je 8

mg/kg). Glavna indikacija za primjenu TCZ je RA. Primjenjuje se u liječenju Stillove bolesti (djece i odraslih) te sustavnog oblika Castlemannove bolesti.

1.4.3. Lijekovi usmjereni protiv IL-1

Uloga IL-1 u patogenezi RA je ekstenzivno istraživana, a početni rezultati kliničkih ispitivanja bili su obećavajući. Anakinra (ANA), analog IL-1R, je bila prvi biološki lijek stvoren i predviđen za liječenje RA. ANA se od prirodnog receptora za IL-1 razlikuje u jednoj aminokiselini. Zbog analogne građe s prirodnim receptorom, ANA veže citokin IL-1 i tako sprječava njegovo vezanje na receptor i aktivaciju receptorom posredovanih učinaka. Praktično, ovaj lijek smanjuje aktivnost bolesti i poboljšava kvalitetu života u bolesnika s RA. Dokazana je inhibicija progresije radioloških promjena. ANA se obično primjenjuje u kombinaciji s MTX ili monoterapijski. Poluvijek ANA je 4-6 sati. Primjenjuje se svakodnevno kao potkožna injekcija (pojedinačna doza iznosi 100 mg). Dugoročna podnošljivost lijeka je dobra, ali kožne promjene na mjestu primjene te potreba za svakodnevnim aplikacijama značajno ograničavaju njezinu primjenu. Nakon pojave novijih bioloških lijekova namijenjenih liječenju RA, indikacije za ANA usmjerile su se na druge autoimune bolesti.

1.4.4. Lijekovi usmjereni na CD20

Rituksimab (RTX) je kimerično humano-mišje monoklonsko protutijelo usmjereno protiv površinske molekule CD20 na površini limfocita B. Nakon vezanja protutijela na ciljnu molekulu dolazi do komplementom posredovane lize ciljne stanice i njezine eliminacije. Ovaj pristup ne eliminira cijelu populaciju limfocita B, a ostaju sačuvane matične stanice koje na površini nemaju CD20. Eliminacija stanica s površinskim biljekom CD20 je za sada jedini primjer ciljanog eliminacijskog (citostatskog) liječenja u reumatologiji. Liječenje RTX se provodi u ciklusima – svaki ciklus sastoji se od 2 intravenske infuzije s razmakom od 2 tjedna. Sljedeći ciklus se, ovisno o uspjehu prvog i eventualnim nuspojavama, primjenjuje se nakon najmanje 6 mjeseci. Nije ograničen broj ponavljanja ciklusa. Standardizirana pojedinačna doza za liječenje reumatoidnog artritisa je 1000 mg, a lijek se primjenjuje uz premedikaciju. S obzirom na dugotrajnu primjenu RTX u hematologiji kratkoročne i dugoročne nuspojave dobro su upoznate i opisane u relevantnoj literaturi.

Glavna indikacija za primjenu RTX u reumatologiji jest RA. Riječ je o bolesnicima u kojih nije postignut terapijski uspjeh primjenom inhibitora TNF α , odnosno u kojih postoji relativna kontraindikacija za primjenu inhibitora TNF α .

1.4.5. Inhibicija kostimulacije limfocita T

Jedna od temeljnih pretpostavki u nedovoljno poznatoj patogenezi RA je ona o značajnoj ulozi limfocita T u početku bolesti. Na toj pretpostavci, kao i na temelju ranijih spoznaja o potrebi dvostruke stimulacije limfocita T za postizanje imunološkog odgovora (prva izravna antigenska i druga neizravna putem kostimulacijskih molekula) stvoren je koncept liječenja RA utemeljen na inhibiciji kostimulacije limfocita T. Tako je stvoren abatacept (ABA). ABA je potpuno humaniziran fuzijski protein koji blokira kostimulacijski put CD80/86:CD28 dok ostale kostimulacijske molekule nisu uključene u blokadu. ABA se veže na CD80 i CD86 na stanici koja predodčuje antigen i sprječava vezanje na molekulu CD28 na površini limfocita T. Posljedica vezanja je inhibicija primjerene stimulacije limfocita T. ABA se primjenjuje za liječenje bolesnika s RA koji nisu zadovoljavajuće reagirali na primjenu drugih bioloških lijekova, prvenstveno TNF α .

Uvođenjem bioloških lijekova ostvaren je velik napredak u liječenju upalnih reumatskih bolesti. Odgovor na terapiju biološkim lijekovima kod bolesnika s RA mnogo je bolji nego na DMARD, destrukcija kosti je usporena, a značajan broj bolesnika ulazi u remisiju. Biološki lijekovi posebno su nezamjenjivi u terapiji pojedinih seronegativnih spondiloartritisa kod kojih se primjenjuju nakon slabog odgovora na standardnu terapiju NSAR-om i DMARD-om. Budući da usporavaju progresiju oštećenja zglobova te smanjuju simptome i znakove bolesti, znatno se poboljšava funkcionalni status bolesnika, a time i kvaliteta života.

2. CILJEVI RADA

Ciljevi rada su:

1. prikazati osnovne demografske osobine bolesnika (dob, spol) koji se liječe biološkom terapijom zbog upalnih artropatija;
2. procijeniti prosječno vrijeme od postavljanja dijagnoze do početka primjene biološke terapije kod promatrane skupine;
3. odrediti osnovne indikacije za primjenu biološke terapije kod promatrane skupine;
4. utvrditi učestalost i opisati razloge promjene („switch“) biološke terapije u promatranoj skupini;
5. utvrditi učestalost i opisati razloge privremenog ili trajnog prekida primjene biološke terapije;
6. dobivene podatke usporediti s dostupnim podacima iz do sada provedenih istraživanja.

3. BOLESNICI I METODE

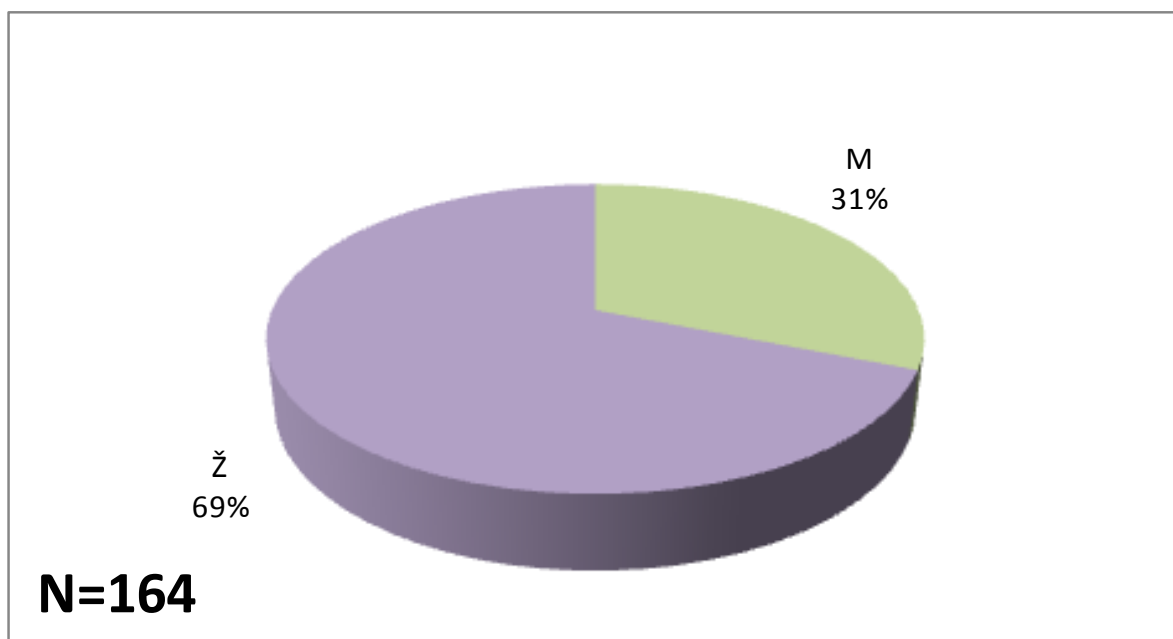
Ovo presječno istraživanje provedeno je na cjelokupnoj populaciji bolesnika liječenih biološkim lijekovima u Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Kliničkoga bolničkog centra Zagreb (u daljem tekstu Zavod) u razdoblju od lipnja 2006. do srpnja 2012. godine. Uzorak je uključivao 194 bolesnika s područja Republike Hrvatske. Naknadno je iz analize podataka isključeno 30 ispitanika zbog trajnog prekida primjene biološke terapije. Kod tih su ispitanika analizirani razlozi za trajni prekid terapije.

Podaci su prikupljani pregledom dostupne medicinske dokumentacije iz reumatološke ambulante i dnevne bolnice Zavoda. Analizirane su demografske osobine pacijenata (dob, spol), indikacije zbog kojih su primali biološku terapiju (RA, AS, PsA, JKA, ostalo) te vrijeme proteklo od postavljanja dijagnoze do početka primjene biološke terapije. Bolesti su definirane prema 10. reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB-10). Prikupljeni su i podaci o učestalosti i razlozima za promjenu biološkog lijeka (tj. zamjenu jednog lijeka drugim, tzv. switch). Kod ispitanika koji su privremeno prekinuli primati biološku terapiju analizirani su razlozi privremenog prekida.

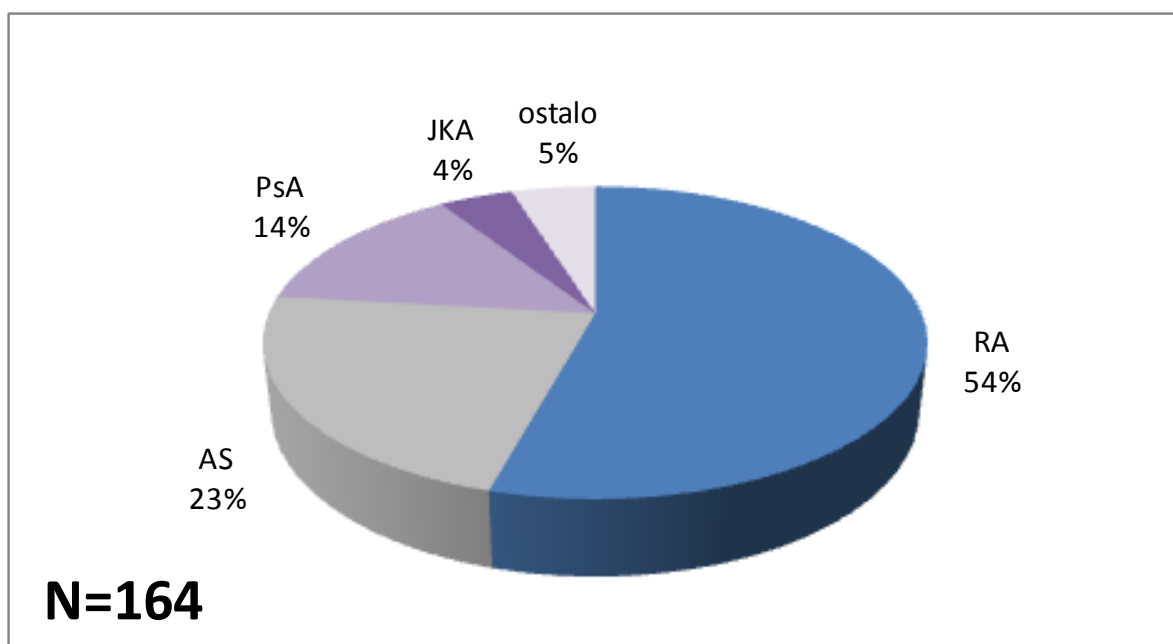
4. REZULTATI

Ovo presječno istraživanje provedeno je na cjelokupnoj populaciji bolesnika liječenih biološkim lijekovima u Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta KBC-a Zagreb od lipnja 2006. do srpnja 2012. godine. U navedenom je razdoblju biološkim lijekovima liječeno ukupno 194 bolesnika. Podaci su analizirani za 164 bolesnika, a preostalih je 30 bolesnika prekinulo s primjenom biološke terapije.

U skupini analiziranih pacijenata bilo je 113 (68,9%) žena i 51 (31,1%) muškarac (Slika 1). Prosječna dob žena u skupini bila je 49,02, a muškaraca 45,65 godina. Prosječno vrijeme od postavljanja dijagnoze do početka primjene biološke terapije jest 78,69 mjeseci.



Slika 1. Spolna raspodjela bolesnika s upalnim reumatskim bolestima liječenih u Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju od 2006. do 2012. godine



Slika 2. Udio pojedinih dijagnoza u populaciji bolesnika s upalnim reumatskim bolestima liječenih biološkom terapijom u Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju od 2006. do 2012. godine

Najčešća indikacija za primjenu bioloških lijekova bila je RA (89/164), potom AS (37/164), PsA (23/164) i JKA (7/164) (Slika 2).

Zastupljenost primjene pojedinog lijeka u određenoj indikaciji prikazana je u Tablici 3.

U skupini bolesnika koji boluju od RA najviše su korišteni antagonisti TNF α - infliksimab (31/89), etanercept (29/89), adalimumab (24/89), golimumab (7/89), potom inhibitor receptora za IL-6 tocilizumab (8/89), te protutijelo protiv CD20 molekule rituksimab (3/89).

U skupini bolesnika s AS korišteni su isključivo antagonisti TNF α : infliksimab (12/37), adalimumab (12/37), etanercept (11/37) te golimumab (4/37).

Bolesnici s PsA primali su također samo antagoniste TNF α : etanercept (9/23), adalimumab (9/23), infliksimab (6/23) i golimumab (1/23).

Bolesnici s dijagnozom juvenilnog kroničnog artritisa primali su etanercept (6/7), tocilizumab (4/7), adalimumab (3/7), infliksimab (3/7) te abatacept (2/7).

U skupini ostalih i preklapajućih upalnih reumatskih bolesti korišteni su tocilizumab (3/10), adalimumab (2/10), golimumab (2/10), etanercept (2/10), infliksimab (1/10) te anakinra (1/10). Ovu skupinu činili su bolesnici sa SpA, Stillovom bolesti i bolesnici s kliničkom slikom preklapanja AS i PsA te SpA i RA.

Tablica 3. Bolesnici s upalnim reumatskim bolestima liječeni biološkom terapijom u Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju od 2006. do 2012. godine. Prikaz zastupljenosti primjene pojedinog lijeka prema dijagnozi (indikaciji)

	RA	AS	PsA	JKA	Varia	Ukupno
Infliksimab	31	12	6	3	1	53
Golimumab	7	4	1	0	2	14
Adalimumab	24	12	9	3	2	50
Etanercept	29	11	9	6	2	57
Tocilizumab	8	0	0	4	3	15
Rituksimab	3	0	0	0	0	3
Anakinra	0	0	0	0	1	1
Abatacept	0	0	0	2	0	2
Ukupno	102	39	25	18	11	195

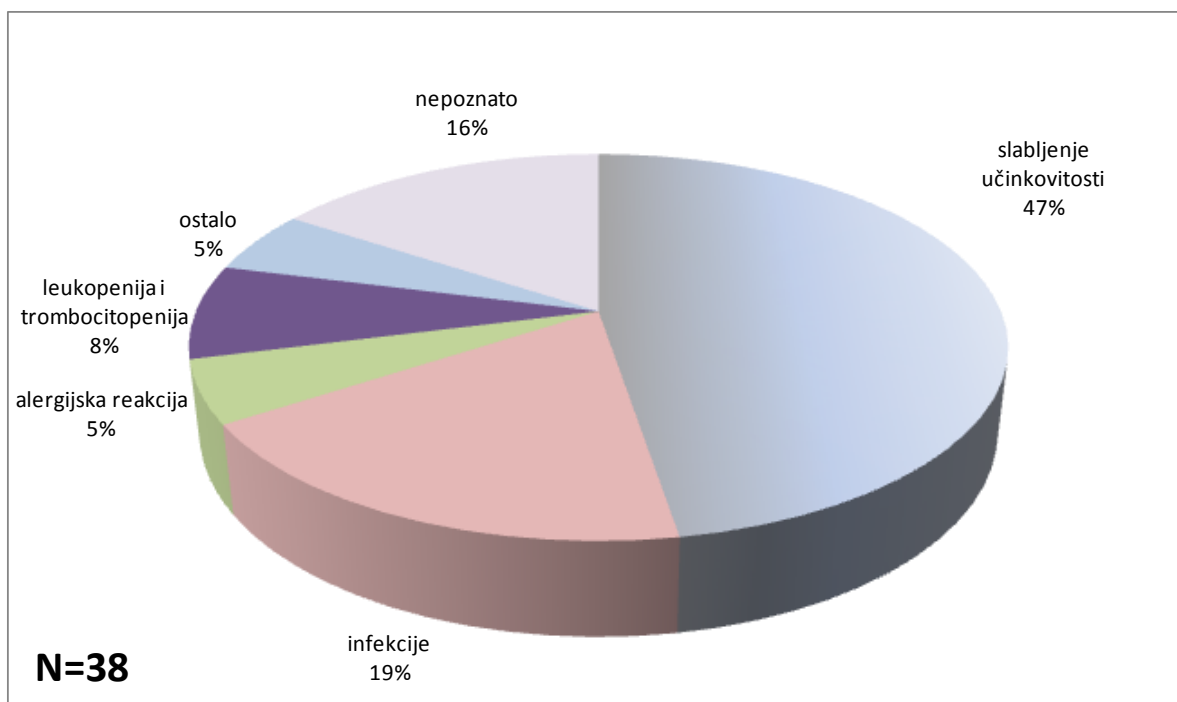
U bolesnika u kojih su se razvile nuspojave na lijek ili rezistencija na pojedini biološki lijek uveden je drugi biološki lijek istog ili drugačijeg mehanizma djelovanja. Zabilježeno je 38 ovakvih promjena terapije (tzv. switch) ukupno u 19 bolesnika (11,58%). Najčešća dijagnoza u tih je bolesnika RA (8/19), a potom JKA (5/19).

U rezultatima se može uočiti da je 11 bolesnika primilo 2 biološka lijeka, 5 bolesnika je primilo 3, dok su 2 bolesnika primila 4 biološka lijeka. Zabilježen je i 1 slučaj bolesnika koji je liječen primjenom 5 bioloških lijekova. Raspodjela bolesnika koji su primali 2, odnosno 3, biološka lijeka prema spolu i dijagnozama prikazana je u Tablici 4.

Tablica 4. Bolesnici s upalnim reumatskim bolestima liječenih biološkom terapijom u Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju od 2006. do 2012. godine koji su primali 2, odnosno 3, biološka lijeka. Bolesnici su podijeljeni prema spolu i dijagnozama (indikacijama).

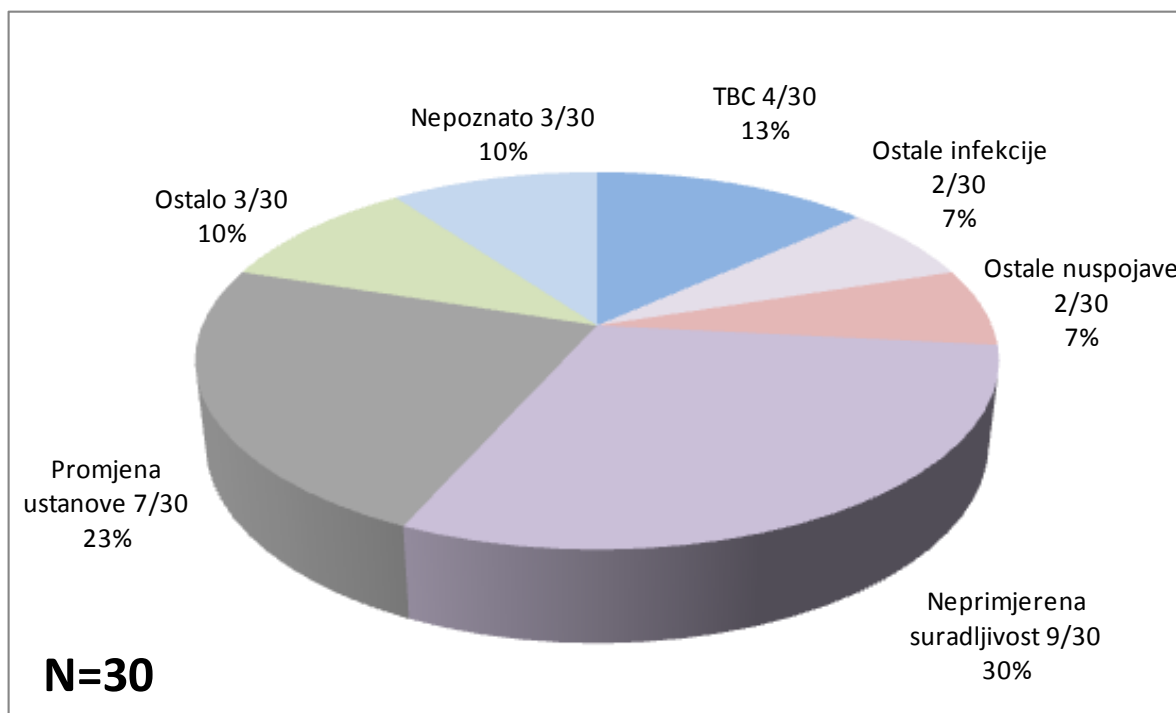
BOLESNICI KOJI SU PRIMALI 2 I 3 BIOLOŠKA LIJEKA						
M	F	ukupno		ukupno	M	F
0	0	0	AS	1	1	0
1	1	2	PsA	0	0	0
0	2	2	JKA	1	0	1
0	4	4	RA	3	1	2
0	3	3	varia	0	0	0
1	10	11	ukupno	5	2	3
2 biološka lijeka				3 biološka lijeka		

Najčešći razlog promjene biološkog lijeka (18/38) bio je početni izostanak učinka (tzv. primarna nedjelotvornost) ili naknadno slabljenje učinkovitosti (tzv. sekundarna nedjelotvornost)(Slika 3). Slijede promjene zbog razvoja infekcija (7/38), najčešće piodermija. U 2 slučaja bilo je riječ od alergijskim reakcijama tipa anafilaksije, a u 3 slučaja došlo je do razvoja leukopenije i trombocitopenije.



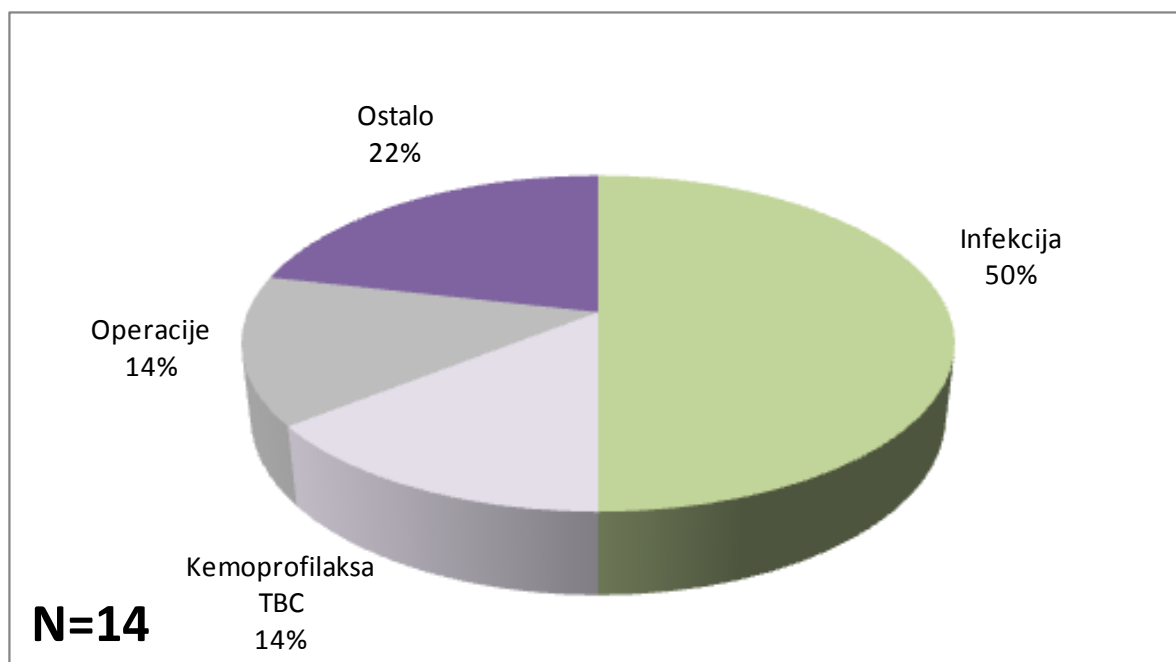
Slika 3. Razlozi za zamjenu jednog biološkog lijeka drugim („switch“) u populaciji bolesnika s upalnim reumatskim bolestima liječenih biološkom terapijom u Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju od 2006. do 2012. godine

Najčešći razlog trajnog prekida biološke terapije bila je neprimjerena suradljivost ispitanika (9/30). Drugi po učestalosti razlog trajnog prekida biološke terapije bile su nuspojave (8/30) (Slika 4). Zabilježena su 4 prekida zbog razvoja tuberkuloze i 2 prekida zbog razvoja drugih infekcija. Osim infekcija, ostale nuspojave uključivale su razvoj cerebralnih promjena sukladnih progresivnoj multifokalnoj leukoencefalopatiji (PML) ili tumoru središnjeg živčanog sustava, a zabilježene su kod 2 ispitanika. Od ostalih uzroka (10/30) najčešće se radilo o promjeni ustanove u kojoj se bolesnik liječi te gubitka iz praćenja (7/10). Kod 3 je ispitanika uzrok prekida biološke terapije ostao nepoznat.



Slika 4. Razlozi za trajni prekid biološke terapije u populaciji bolesnika s upalnim reumatskim bolestima liječenih biološkom terapijom u Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju od 2006. do 2012. godine

Osim trajnih, zabilježeno je i 14 privremenih prekida biološke terapije. Najčešći razlozi za prekid su infekcije (7/14), kemoprofilaksa tuberkuloze (2/14) te operacije (2/14) (Slika 5). U promatranoj skupini nije zabilježen niti jedan smrtni slučaj koji bi se mogao povezati s primjenom bioloških lijekova.



Slika 5. Razlozi za privremeni prekid biološke terapije u populaciji bolesnika s upalnim reumatskim bolestima liječenih biološkom terapijom u Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju od 2006. do 2012. godine

5. RASPRAVA

Ovo presječno istraživanje obuhvatilo je sve bolesnike liječene biološkim lijekovima u Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta KBC-a Zagreb od lipnja 2006. do srpnja 2012. godine.

Rezultati istraživanja su pokazali da žene čine 69% bolesnika s indikacijom za primjenu biološke terapije. Izuzevši seronegativne spondiloartritise, bolesti iz skupine upalnih reumatskih bolesti tipično se i pojavljuju kod osoba ženskog spola pa je ovakva raspodjela očekivana. Prosječna dob bolesnika bila je 47,33 godine i nije se mnogo razlikovala između muškaraca i žena, što se također uklapa u tipičnu kliničku sliku.

Prosječno vrijeme od postavljanja dijagnoze do početka primjene biološke terapije bilo je 6,5 godina (točnije 78,69 mjeseci) što je veoma dugo razdoblje. No, to ne iznenađuje s obzirom na to da se biološka terapija u Hrvatskoj tek nedavno počela primjenjivati u liječenju upalnih reumatskih bolesti (2006. godine). Bolesnici uključeni u analizu predstavljaju prve bolesnike koji su liječeni ovim oblikom terapije u Zavodu. Tako su velikom broju teških bolesnika s dugotrajnom aktivnom i rezistentnom bolesti relativno kasno u terapiju uvedeni biološki lijekovi. Dosadašnja istraživanja utvrdila su da su za postizanje optimalne remisije u RA ključni i rano postavljanje dijagnoze i promptno uvođenje terapije. Osnova liječenja RA je kombinirana terapija sa što ranijim uvođenjem standardnog ili biološkog DMARD-a. Prema rezultatima studije BeSt, inicijalna je remisija postignuta u 81% bolesnika liječenih ranom kombiniranom terapijom koja je uključivala DMARD i infliksimab. Nasuprot tome, uz sekvencijsku monoterapiju DMARD-om u remisiju je ušlo 45%, a uz tzv. *step-up* kombiniranu terapiju DMARD-om 51%. Uz kombiniranu terapiju DMARD-om s prednisolonom remisiju je postiglo 65% bolesnika (Klarebeek et al. 2011). Ovo je istraživanje pokazalo i smanjenu radiološku progresiju bolesti, bolju funkcionalnu sposobnost te konačno bolju kvalitetu života bolesnika u skupini liječenih ranom kombiniranom terapijom s infliksimabom.

Zastupljenost primjene pojedinog biološkog lijeka u velikoj je mjeri posljedica redoslijeda registracije i uvođenja bioloških lijekova u terapiju upalnih reumatskih bolesti u Hrvatskoj. Etanercept je korišten najčešće od svih inhibitora TNF α . Češća primjena preparata za potkožnu primjenu odraz je činjenice da je registrirano nekoliko preparata, ali i nesumnjivih prednosti potkožne terapije koju je moguće primijeniti u

kućnim uvjetima. U skupini inhibitora TNF α nakon etanercepta najviše je korišten infliksimab, a zatim adalimumab i golimumab.

Bolesnici s RA najčešće su liječeni antagonistima TNF α i inhibitorom receptora za IL-6 tocilizumabom. Ovi su lijekovi, prema smjernicama Hrvatskoga reumatološkog društva, prva linija biološke terapije u bolesnika s RA i primjenjuju se nakon izostanka očekivanog učinka DMARD-a i glukokortikoida ($\text{DAS28} \leq 3,2$ nakon 6 mjeseci) (Babić-Naglić et al. 2013).

U skupini seronegativnih spondiloartritisa korišteni su isključivo inhibitori TNF α , što je sukladno preporukama Hrvatskoga reumatološkog društva i većini reumatoloških strukovnih smjernica (Babić-Naglić et al. 2013).

U skupini ostalih i preklapajućih upalnih reumatskih bolesti najviše je primjenjivan tocilizumab, budući da je on indiciran za liječenje Stillove bolesti, koja je bila značajno prisutna u promatranoj skupini.

U 11,58% bolesnika uveden je drugi biološki lijek što odgovara podacima iz literature (Hyrich et al. 2007) gdje je učestalost promjene terapije u bolesnika s RA bila oko 12%. U ovom su istraživanju vodeći razlozi promjene biološkog lijeka bili slabljenje učinkovitosti (47%) i nuspojave (32%). U različitim su istraživanjima dobiveni slični rezultati, s napomenom da su nuspojave bile učestalije i činile su između 19 i 42% uzroka zamjene jednog biološkog lijeka drugim (Voulgari et al. 2005; Kievit et al. 2006).

U literaturi, infekcije predstavljaju važan uzrok zamjene jednog biološkog lijeka drugim. Često su i osnovni razlog, kako privremenog, tako i trajnog prekida biološke terapije. Bolesnici s RA liječeni inhibitorima TNF α imaju 2 puta veći rizik od razvoja ozbiljnih infekcija u odnosu na kontrolne ispitanike (Bongartz et al. 2006). Uobičajeno se učestalost ozbiljnih infekcija (koje ugrožavaju život ili zahtijevaju hospitalizaciju) kreće između 6,35 i 12,8% (Atzeni et al. 2012; James et al. 2011). U retrospektivnom istraživanju francuskih autora došlo je do pojave infekcija u ukupno 34,5% bolesnika liječenih inhibitorima TNF α (Salliot et al. 2006). Rezultati o učestalosti infekcija u ovom istraživanju značajno odstupaju od literaturnih. Do pojave infekcije došlo je svega u 12,2% bolesnika, od čega se samo u jednog bolesnika radilo o ozbiljnoj infekciji.

TBC je u 12% bolesnika bila uzrok trajnom prekidu biološke terapije, dok su to u 7% bolesnika bile ostale infekcije. Reaktivacija TBC je bila česta na počecima primjene

biološke terapije, prvenstveno inhibitora TNF α . 2008. godine, prema preporukama Hrvatskoga reumatološkog društva (Popović-Grle & Babić-Naglić 2008), uveden je probir na latentnu TBC prije početka primjene inhibitora TNF α . Od tada se bilježi značajno smanjenje incidencije TBC u ovoj skupini bolesnika. Iznenaduje visok udio neprimjerene suradljivosti bolesnika (30%). Moguće je da je to posljedica potrebe za čestim kontrolnim pregledima i hospitalizacijama. Od teških nuspojava koje su dovele do prekida terapije valja izdvojiti suspektan razvoj PML, odnosno, diferencijalno dijagnostički, spororastućeg tumora središnjeg živčanog sustava. Nekoliko istraživanja ukazalo je na mogući rizik od razvoja PML kod bolesnika liječenih biološkim lijekovima (Palazzo & Jahia 2012; Molloy & Calabrese 2012; Clifford et al. 2011). Osobito se to odnosi na bolesnike liječenje rituksimabom te bolesnike koji su uz biološki lijek primali i sintetski DMARD. Ipak, s obzirom na malobrojnost zabilježenih slučajeva, teško se mogu izvesti zaključci o mogućoj uzročnoj vezi. Nasuprot tome, veliko istraživanje provedeno na 2,030,578 bolesnika s upalnim reumatskim bolestima pokazalo je da svega 21% bolesnika kod kojih je došlo do razvoja PML nije imalo neki drugi poznati rizični čimbenik za razvoj ove bolesti (Bharat & Xie 2012). U konkretnom je slučaju riječ o bolesnici s RA kojoj je terapija prekinuta nakon 4 godine. Bolesnica je trajno bez ikakvih neuroloških smetnji i bez progresije promjena na središnjem živčanom sustavu. No, posljednjih godinu dana ima trajno aktivnu bolest.

U literaturi se spominje mogućnost indukcije malignoma kod pacijenata liječenih biološkim lijekovima (Schiff et al. 2011; Alten et al. 2014). U promatranoj skupini nije zabilježen niti jedan takav slučaj, što se može objasniti kratkim vremenom primjene bioloških lijekova u promatranoj skupini do provođenja ovog istraživanja.

6. ZAKLJUČCI

Biološkim je lijekovima u Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta KBC-a Zagreb od lipnja 2006. do srpnja 2012. godine liječeno 194 bolesnika.

Spolna raspodjela i prosječna dob bolesnika uklapale su se u tipičnu kliničku sliku upalnih reumatskih bolesti.

Najčešće indikacija za primjenu bioloških lijekova bila je RA (89/164), a potom AS (37/164), PsA (23/164) i JKA (7/164).

Kod bolesnika koji se liječe biološkim lijekovima najviše su primjenjivani ETN (57/195), IFX (53/195) i ADA (50/195).

Do pojave infekcije došlo je kod svega 12,2% bolesnika, od čega se kod samo jednog bolesnika radilo o ozbiljnoj infekciji.

Ovim istraživanjem potvrđena je učinkovitost uvođenja probira na latentnu TBC prije početka primjene inhibitora TNF α , budući da je nakon uvođenja ove mjere došlo do znatnog smanjenja reaktivacije TBC kod ovih bolesnika.

Kod jedne bolesnice razlog prekida terapije bio je suspektan razvoj PML. S obzirom na to da je ova nuspojava iznimno rijetka, teško je izvesti zaključke o mogućim uzrocima.

U 11,58% bolesnika uveden je drugi biološki lijek. Vodeći razlozi promjene biološkog lijeka bili slabljenje učinkovitosti (47%) i nuspojave (32%).

7. ZAHVALA

Zahvaljujem Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta KBC-a Zagreb koji mi je omogućio izradu diplomskog rada. Posebno zahvaljujem svojem mentoru prof.dr.sc. Branimiru Aniću na uloženom trudu, vremenu i strpljenju pri izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem dr. Dominiku Kralju na pomoći prilikom prikupljanja i obrade podataka.

Veliko hvala mojoj obitelji i prijateljima na pomoći, savjetima i podršci.

8. LITERATURA

1. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JMW, Hobbs K, Huizinga TWJ, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawska-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovský J, Wolfe F, Hawker G (2010) Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism* 62: 2569–2581.
2. Alten R1, Kaine J, Keystone E, Nash P, Delaet I, Genovese MC (2014) Long-term safety of subcutaneous abatacept in rheumatoid arthritis: Integrated analysis of clinical trial data of up to 4.75 years of treatment. *Arthritis Rheumatol* doi: 10.1002/art.38687
3. Anić B, Cerovec M, Čeović R, Mayer M, Barešić M, Bosnić D, Sentić M, Mihelčić Čikeš N (2009) Palmoplantar psoriasis in patient with RA treated with TNF- α inhibitor: a case report. *Clin Exp Rheumatol* 27:708.
4. Anić B, Novak S (2013) Biologic drugs in systemic diseases. U: Peroš-Golubičić T (Ur.) *Lung in non-pulmonary and sistemic disease*. Zagreb: Medicinska naklada, str. 402-413.
5. Arnett FC1, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, Medsger TA, Mitchell DM, Neustadt DH, Pinals RS, Schaller JG, Sharp JT, Wilder RL, Hunder GG (1988) The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 3:315-24.
6. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Botsios C, Carletto A, Cipriani P, Favalli EG, Frati E, Foschi V, Gasparini S, Giardina A, Gremese E, Iannone F, Sebastiani M, Ziglioli T, Biasi D, Ferri C, Galeazzi M, Gerli R, Giacomelli R, Gorla R, Govoni M, Lapadula G, Marchesoni A, Salaffi F, Punzi L, Triolo G, Ferraccioli G (2012) Long-term anti-TNF therapy and the risk of serious infections in a cohort of patients with rheumatoid arthritis: comparison of adalimumab, etanercept and infliximab in the GISEA registry. *Autoimmun Rev* 12:225-229.

7. Babić-Naglić D, Anić B, Čikeš N, Novak S, Grazio S, Morović-Vergles J, Kehler T, Marasović-Krstulović D, Milanović S, Hanih M, Perić P, Vlak T, Potočki K, Ćurković B (2013) Prijedlog HRD za liječenje reumatoidnog artritisa biološkim lijekovima, 2013. Reumatizam 60:47-51.
8. Babić-Naglić D, Grazio S, Anić B, Čikeš N, Novak S, Morović-Vergles J, Kehler T, Marasović-Krstulović D, Milanović S, Hanih M, Perić P, Vlako T, Potočki K, Ćurković B (2013) Prijedlog HRD za primjenu inhibitora TNF- α u odraslih bolesnika sa spondiloartritisima, 2013. Reumatizam 60:52-56.
9. Badley EM, Rasooly I, Webster GK (1994) Relative importance of musculoskeletal disorders as a cause of chronic health problems, disability, and health care utilization: findings from the 1990 Ontario Health Survey. J Rheumatol 21:505-514.
10. Bongartz T, Alex JS, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V (2006) Anti-TNF Antibody Therapy in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Serious Infections and Malignancies. Systematic Review and Meta-analysis of Rare Harmful Effects in Randomized Controlled Trials. JAMA 295: 2275-2285.
11. Bharat, Xie F, Baddley JW, Beukelman T, Chen L, Calabrese L, Delzell E, Grijalva CG, Patkar N, Saag K, Winthrop K, Curtis JR (2013) Incidence and Risk Factors for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy among Patients with Selected Rheumatic Diseases. Arthritis Care Res 64: 612–615.
12. Clifford DB, Ances B, Costello C, Rosen-Schmidt S, Andersson M, Parks D, Perry A, Yerra R, Schmidt R, Alvarez E, Tyler KL (2011) Rituximab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatoid arthritis. Arch Neurol 68:1156-1164.
13. Ćurković B, Babić-Naglić Đ, Ivanišević G, Jelić M, Kovač I, Laktašić Žerjavić N, Perić P, Tepšić N (2004) Fizikalna i rehabilitacijska medicina. Zagreb. Medicinska naklada.
14. Firestein GS, Budd RC, Harris ED, McInnes IB, Ruddy S, Sargent JS (2008) Kelley's Textbook of Rheumatology. Philadelphia. W. B. Saunders Company.
15. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (2008) Rheumatology. Philadelphia. Elsevier.
16. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Silman AJ (2007) Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor

- necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum* 1:13-20.
17. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Fu B, Ustianowski AP, Watson KD, Lunt M (2011) Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology* 50:124–131.
 18. Kievit W, Fransen J, Kupper HH, van de Laar MAFJ, De Rooij DJRA, De Gendt CM, Jansen TL, Roday KH, Brus HLC, Moolenburgh JD, Janson M, Van Oijen PCM, Adang EM, Van Riel PLCM (2006) The drug survival of adalimumab compared to etanercept and infliximab in treatment of patients with rheumatoid arthritis in daily clinical practice. *Ann Rheum Dis* 65:325.
 19. Klarenbeek NB, Güler-Yüksel M, van der Kooij SM, Huub Kan K, Roday HK, Kerstens PJSM, Seys PEH, Huizinga TWJ, Dijkmans BAC, Allaart CF (2011) The impact of four dynamic, goal-steered treatment strategies on the 5-year outcomes of rheumatoid arthritis patients in the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 70:1039-1046.
 20. Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J (2012) *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York. McGraw-Hill.
 21. Molloy ES, Calabrese LH (2012) Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: evolving role of biologic therapies. *Arthritis Rheum* 64:3043-3051.
 22. Novak S, Zekić T, Ravlić-Gulan J (2012) Liječenje reumatoidnog artritisa. *Med Flumin* 48:414-421.
 23. Ogdie A, Haynes K, Troxel AB, Love TJ, Choi H, Gelfand JM (2012) The Risk of Mortality in Patients with Psoriatic Arthritis, Rheumatoid Arthritis and Psoriasis: a longitudinal cohort study. *Ann Rheum Dis* 73:149-153.
 24. Palazzo E, Yahia SA (2012) Progressive multifocal leukoencephalopathy in autoimmune diseases. *Joint Bone Spine* 79:351-355.
 25. Popović-Grle S, Babić-Naglić D (2008) Smjernice za dijagnostiku latentne tuberkuloze (TB) odraslih cijepljenih bolesnika (BCG) u Hrvatskoj prije uvođenja terapije anti-TNFα. *Reumatizam* 55:31-35.

26. Salliot C, Gossec L, Ruysse-Witrand A, Luc M, Duclos M, Guignard S, Dougados M (2007) Infections during tumour necrosis factor- α blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients. *Rheumatology* 46:327-334.
27. Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, Emma Vernon E, Isaacs JD, van Vollenhoven RF (2011) Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Research & Therapy* 13:R14.
28. Svjetska zdravstvena organizacija (2012) MKB-10 – Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema, Deseta revizija. Zagreb. Medicinska naklada.
29. Voulgari PV, Alamanos Y, Nikas SN, Bougias DV, Temekonidis TI, Drosos AA. (2005) Infliximab therapy in established rheumatoid arthritis: an observational study. *Am J Med* 118:515–520.
30. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B (2008) *Interna medicina*. Zagreb. Naklada Ljevak.

9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 29. lipnja 1989. godine u Zagrebu. Osnovnu školu Grigora Viteza završila sam 2004. godine te upisala VII. gimnaziju gdje sam maturirala 2008. godine s odličnim uspjehom. Iste godine upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, a kao redovna studentica upisujem šestu studijsku godinu u akademskoj godini 2013./2014.

U rujnu 2012. godine poster „Biološka terapija upalnih artropatija“ koji sam radila u suradnji s liječnicima Zavoda za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta KBC-a Zagreb bio je izložen na 7. hrvatskom internističkom kongresu. Sažetak istog objavljen je u Liječničkom vjesniku. Poster je nakon toga bio prikazan i na 14. godišnjem kongresu Hrvatskog reumatološkog društva u listopadu 2012. godine.

Tijekom studija bila sam član CroMSIC-a, studentske organizacije u sklopu koje sam volontirala za udrugu „Sve za nju“ i držala predavanja u I. tehničkoj školi Tesla pod nazivima „Spolno prenosive bolesti“ i „Maligni tumori“. U kolovozu 2013. godine preko iste organizacije sam provela 4 tjedna na stručnoj praksi u bolnici Spedali Civili di Brescia u Italiji. Radila sam na Odjelu za internu medicinu.

Služim se engleskim i njemačkim jezikom.